

STIC Translation Branch Request Form forPhone: 308-0881 Crystal Plaza ¼, Room 2C15 <http://ptoweb/patents/stic>

Information in shaded areas marked with an * is required

Fill out a separate Request Form for each document

*U. S. Serial No. : 09831879

PTO 2003-3440

S.T.I.C. Translations Branch

*Requester's Name: Sharmila Gollamudi Phone No.: 703-305-2147Office Location: 2D06 Art Unit/Org. : 1616Is this for the Board of Patent Appeals? noDate of Request: 5/14/03*Date Needed By: 5/30/03

(Please indicate a specific date)

Document Identification (Select One):

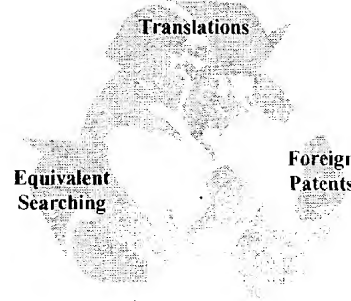
Note: If submitting a request for patent translation, it is not necessary to attach a copy of the document with the request. If requesting a non-patent translation, please attach a complete, legible copy of the document to be translated to this form and submit it at your EIC or a STIC Library.

1. x Patent *Document No. WO 96/24352
*Country Code WIPO
*Publication Date 8/15/96
*Language JP
No. of Pages 43 (filled by STIC)

2. _____ Article *Author _____
*Language _____
*Country _____

3. _____ Other *Type of Document _____
*Country _____
*Language _____

Translations Branch
The world of foreign prior art to you.



To assist us in providing the most cost effective service, please answer these questions:

- Will you accept an English Language Equivalent? _____ (Yes/No)
Would you like to review this document with a translator prior to having a complete written translation?
(Translator will call you to set up a mutually convenient time) _____ Yes/No
Would you like a Human Assisted Machine translation? _____ (Yes/No)
Human Assisted Machine translations provided by Derwent/Schreiber is the default for Japanese Patents 1993 onwards with an Average 5-day turnaround.

Copy E map 5.28.03

STIC USE ONLY**Copy/Search**

Processor: ABK
Date assigned: 5/14/03
Date filled: 5/14/03
Equivalent found: (Yes/No) (No)

Doc. No.: _____
Country: _____

Translation

Date logged in: 5.15.03
PTO estimated words: 7070
Number of pages: 43
In-House Translation Available: _____

In-House

Translator: _____
Assigned: _____
Returned: _____

Contractor:

Name: F2
Priority: 5.6.03
Sent: 5.28.03
Returned: 5.28.03



PTO 03-3440

CY=WO DATE=19960815 KIND=A1
PN=96-24352

PATCH CONTAINING PRIDINOL
[Purijinoru Ganyu Chofuzai]

Yasunori Takada, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C. May 2003

Translated by: FLS, Inc.

PUBLICATION COUNTRY	(19): WO
DOCUMENT NUMBER	(11): 96/24352
DOCUMENT KIND	(12): A1
PUBLICATION DATE	(43): 19960815
APPLICATION NUMBER	(21): PCT/JP96/00278
APPLICATION DATE	(22): 19960208
INTERNATIONAL CLASSIFICATION	(51): A61K 31/445 9/70
INVENTOR	(72): TAKADA, YASUNORI ADACHI, HIROTOSHI IKEURA, YASUHIRO
APPLICANT	(71): HISAMATSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
TITLE	(54): PATCH CONTAINING PRIDINOL
FOREIGN TITLE	(54A): PURIDINORU GANYU CHOFUZAI

Patch Containing Pridinol

Technical Field

This invention relates to a patch with the objective of providing a percutaneous muscle relaxant, specifically a patch containing pridinol or its salts as the active ingredient, for use as a skeletal muscle relaxant.

Technical Background

The compound in this invention used as the effective ingredient (active ingredient) is called by its generic name pridinol. The proper chemical name is 1,1-diphenyl-3-piperidine-1-propanol. Its methyl acids are used for oral medications, muscular injections and intravenous injections for patients suffering from painful cramps that accompany patients with locomotion-related diseases. However, these types of medications, for example, oral medications, have a huge first-pass effect and since metabolism after absorption is rapid, they need to be administered three times daily. There is a danger of adverse effects of the digestive system as well as forgetting to take medications or over-dosing. Pain and stress can be great when administering injections, and there has been inconvenience and some adverse effects when using for those individuals where administration is difficult. Percutaneous administration of methyl acid pridinol has been attempted, and Kokai 63-77825 refers to an external medication compound containing cineole, water and medication. However, a specific external formulation was not investigated and nothing was recommended. Kokai 6-336434 reports using water-soluble polymers, cross-linking

* Number in the margin indicates pagination in the foreign text.

reagents, cross-linking stimulants, water, drugs and plasticizers as the required elements in percutaneous absorbents.

Up to now, these pharmaceutical patches containing water have not had adequate percutaneous absorption, drug efficacy and drug sustainability. Additionally, the biological usage is low and when awaiting for the drug to take effect as a muscle relaxant, there has not been sufficient adhesion for long periods of time.

Disclosure

/2

To solve the existing problems mentioned earlier, this invention has the objective of providing a patch containing pridinol formulated as a percutaneous absorbent that provides an excellent medicinal effect by enhancing the absorbency into the skin, improving the safety relative to the skin and providing excellent adhesion.

The results of substantial research conducted to solve the aforementioned problems have developed this invention that has very high percutaneous absorbency due to pridinol or its salts. When combining an absorption stimulant to an aqueous base containing water, depending on the formula mixed with the specific base ingredient, this invention has been successful at solving various problems.

To meet these objectives, this invention of a patch containing pridinol has the following composition.

This invention is a patch comprised of pridinol or its salts as the active ingredient in addition to base ingredients of a water-soluble polymer, a humectant, water, a cross-linking reagent comprised of a multifunctional epoxy compound and an absorption stimulant.

This invention is mixed with specific base ingredients, and depending on the absorption stimulant and cross-linking reagent

selected, the combination with bases or the formulation of the specific mixture, an excellent patch can be obtained. A detailed explanation of each base used to form the patch in this invention follows.

The water-soluble polymer in this invention can be selected from natural polymers, semi-synthetic polymers or synthetic polymers. Natural polymers include gelatin, hyaluronic acid or its salts, collagen, xanthan gum, acacia gum, guar gum, caraginan, sodium alginic acid, agar, arabia gum, tragacanth gum, pectin and starch.

Semi-synthetic polymers include methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxy ethyl cellulose, sodium carboxy methyl cellulose, soluble starch, carboxy methyl starch and dialdehyde starch.

Synthetic polymers include poly vinyl alcohol, poly vinyl pyrrolidone, poly vinyl pyrrolidone vinyl acetate, poly vinyl methacrylate, poly acrylate, sodium poly acrylate, poly acrylate copolymers (such as carboxy vinyl polymer), poly ethylene oxide, methyl vinyl ether-maleic anhydride copolymer, isobutylene-maleic anhydride copolymer and N-vinyl acetamido copolymer. These water-soluble polymers include products processed by common cross-linking reagents or copolymers. /3

Of these water-soluble polymers, synthetic polymers are recommended for use, particularly poly vinyl alcohol, poly acrylate and sodium poly acrylate.

Depending on the formula, it is possible to combine one or more of these water-soluble polymers. The amount to add should be 3~35% by weight relative to the total weight of the patch, recommended at 5~30% and ideally 5~20%. By maintaining these ratios, the ability to retain

water is improved and maintained, and properties such as stability, tackiness, long-term adhesion to the skin, sustained release from the medication base, percutaneous absorption, stickiness of the base, pain when removed and residual base after removal are all dramatically improved. If the ratio of the water-soluble polymer added is less than this range, properties such as tackiness and cohesion as well as formative ability are all compromised. It also causes a tendency for the paste to lose its uniformity and reduces processability, and so is not recommended. If the ratio added is more than this range, tackiness and cohesion and formative ability are also compromised. Additionally, there is an undesirable increase in viscosity during production so there is a tendency for the paste to lose its uniformity and cause a reduction in processability as well as a reduction in sensation during use. As a result, it is not recommended.

For the humectant used in this invention, it is acceptable to combine one or more of the following: glycerin, sorbitol, ethylene glycol, diethylene glycol, polyethylene glycol, polypropylene glycol, 1,3-butylene glycol, but of these, glycerin and polyethylene glycol are recommended.

The amount of humectant to add should be 20~70% by weight relative to the total weight of the patch, recommended at 25~60% and ideally 30~60%. With these ratios, properties such as tackiness, long-term adhesion to the skin, cohesion, formative ability, water retention and sustained efficacy are all dramatically improved. If the ratio of the humectant added is less than this range, properties such as tackiness, long-term adhesion to the skin and sustained efficacy are all compromised. It also causes a tendency for

the paste to lose its uniformity and reduces processability, and so is not recommended. If the ratio added is more than this range, cohesion, water retention and sustained efficacy are also compromised. There is a tendency for the solubility of the water-soluble polymer to be reduced, for the paste to lose its uniformity and for a reduction in processability. As a result, it is not recommended.

The amount of water used in this invention should be 10~70% by 4 weight relative to the total weight of the patch, recommended at 20~60% and ideally 25~55%. With these ratios, properties such as tackiness, cohesion, water retention, formative ability and formulation properties are all improved. Due to the cooling effect and the medication in the base, the release and percutaneous absorption are also improved. If the ratio of the water added is less than this range, properties such as tackiness and water retention are compromised. It also causes a tendency for the release and percutaneous absorption of the medication in the base to be reduced and so is not recommended. If the ratio added is more than this range, cohesion and formative ability are compromised. There is a tendency for the solubility of the water-soluble polymer to be reduced, for the paste to lose its uniformity and for a reduction in processability. As a result, it is not recommended.

For the cross-linking reagent comprised of a multifunctional epoxy compound (hereafter abbreviated as cross-linking reagent) used in this invention, examples of multifunctional epoxy compounds include polyethylene glycol diglycyl ether, ethylene glycol diglycyl ether, glycerol diglycyl ether, glycerol triglycyl ether, propylene glycol diglycyl ether, poly glycerol poly glycyl ether, sorbitol poly glycyl

ether, sorbitan poly glyceryl ether, trimethylol propane poly glyceryl ether, resorcinol diglyceryl ether and neo pentyl glycol diglyceryl ether. Of this group, it is possible to combine one or more as desired but of these, polyethylene glycol diglyceryl ether, ethylene glycol diglyceryl ether, glycerol diglyceryl ether, glycerol triglyceryl ether, propylene glycol diglyceryl ether and poly glycerol poly glyceryl ether are recommended for use.

The amount of cross-linking reagent used in this invention should be 0.01~5% by weight relative to the total weight of the patch, recommended at 0.01~4% and ideally 0.02~3%. With these ratios, properties such as tackiness, cohesion, formative ability and processability are all greatly improved. If the ratio of the cross-linking reagent added is less than this range, properties such as cohesion, formative ability and sustained stability are compromised. It also causes a tendency for the processability to be reduced and so is not recommended. If the ratio of cross-linking reagent added is more than this range, tackiness, cohesion, increased transitional viscosity during production, paste uniformity due to gel formation, processability and safety for the skin all experience a tendency to be reduced. As a result, it is not recommended. /5

For the absorption stimulant used in this invention, it is recommended that pridinol or its salts be used as the active ingredient, or a product that has an excellent absorptive rate to the skin, as well as one that has a low rate of irritation. Examples for this invention include chlotamitone, 1-menthone, eucalyptus oil, 1-menthol, d-limonene, pyrothiodecane, di isopropyl adipate, myristic acid isopropyl, benzyl alcohol, propylene glycol and dipropylene

glycol. These absorption stimulants are especially effective for absorbing medication, such as the active ingredient pridinol or its salts into the skin. Of these absorption stimulants, chlotamitone, pyrothiodecane, benzyl alcohol, propylene glycol and dipropylene glycol impart a dissolving action to the active ingredient so the active ingredient is uniformly dispersed with the base. This improves the release from the base and is the reason for the dramatic improvement in absorbency to the skin and medicinal effect. (hereafter, this absorption stimulant that causes the active ingredient to dissolve is abbreviated to a dissolving type absorption stimulant).

The amount of absorption stimulant or dissolving type absorption stimulant to add should be 0.1~10% by weight relative to the total weight of the patch, recommended at 0.3~8% and ideally 0.5~6%. If the ratio of the absorption stimulant added is less than this range, properties such as percutaneous absorption of the medication is reduced and a sufficient medicinal effect is not realized. It also causes a tendency for the dispersion of the active ingredient to be reduced and so is not recommended. If the ratio of cross-linking reagent added is more than this range, tackiness, cohesion, formative ability, processability and safety for the skin all experience a tendency to be reduced. As a result, it is not recommended.

For the active ingredient in the skeletal muscle relaxant, pridinol or its salts have received medical approval and are not particularly restricted. Examples include methyl acid, hydrochlorate, nitrate, sulfate, acetate, citrate and phosphate. The amount to add should be 0.01~5% by weight relative to the total weight of the patch,

recommended at 0.05~3% and ideally 0.1~2%.

The patch in this invention contains pridinol or its salts as the active ingredient in the muscle relaxant in addition to base ingredients of a water-soluble polymer, a humectant, water, a cross-linking reagent and an absorption stimulant. As needed, preservatives, anti-oxidants, perfumes, surfactants, ultraviolet absorbents, inorganic fillers and pH regulators can be added. /6

Examples of preservatives include para oxybenzoic ester, benzoic acid, benzoate, salicylate, sorbic acid, sorbic acetate, dehydro acetate, 4-isopropyl-3-methyl phenol, 2-isopropyl-5-methyl phenol, phenol, hinokitiol, cresol, 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy diphenyl ether, 3,4,4'-trichloro carbanide, chloro butanol and benzetonium chloride.

It is acceptable to add ascorbic acid, gallic acid propyl, butyl hydroxy anisole, dibutyl hydroxy toluene, nor dihydro guaia retinoic acid, tocopherol and tocopherol acetate as the anti-oxidant.

For the surfactants, it is acceptable to add anionic surfactants such as sodium dioctyl sulfo succinic acid, alkyl sulfate, 2-ethyl hexyl alkyl sodium sulfate ester, nor maldodecyl benzene sodium sulfate; cationic surfactants such as hexa decyl trimethyl ammonium chloride, octadecyl dimethyl benzyl ammonium chloride and poly oxyethylene dodecyl mono methyl ammonium chloride; non-ionic surfactants such as poly oxyethylene stearyl ether, poly oxyethylene tridodecyl ether, poly oxyethylene octyl phenyl ether, poly oxyethylene mono stearate, sorbitan mono stearate, sorbitan mono palminate, sorbitan sesquioleate, poly oxyethylene sorbitan monostearate, poly oxyethylene sorbitan mono oleate, polyglycerin

fatty acid ester and poly oxyethylene octadecyl amine.

For the ultraviolet absorbents, it is acceptable to add para amino benzoic acid, para amino benzoic acid ester, para dimethyl amino benzoic acid amyl, salicylate, methyl anthranilate, umbelliferone, esculin, benzyl cinnamate, synoxate, guaiazulene, urocanic acid, 2-(2-hydroxy-5-methyl phenyl) benzo tri azole, 4-methoxy benzophenone, 2-hydroxy-4-methoxy benzophenone, octabenzene, dioxy benzene, dihydroxy di methoxy benzophenone, tribenzene, benzoyl, octyl dimethyl para amino benzoate and ethyl hexyl para methoxy cyanomate. /7

For the inorganic filler, it is acceptable to add aluminum hydroxide, aluminum silicate hydrate, synthetic aluminum silicate, kaolin, titanium oxide, talc, zinc oxide, silica hydrate, magnesium carbonate, calcium hydrogen phosphate, magnesium silicate, diatomaceous earth, silicic acid anhydride and bentonite.

For the pH regulator, it is acceptable to add acetic acid, formic acid, lactic acid, tartaric acid, oxalic acid, benzoic acid, glycollic acid, malic acid, citric acid, hydrochloric acid, nitric acid, sulphuric acid, sodium hydroxide, potassium hydroxide, methyl amine, dipropyl amine, trimethyl amine, triethyl amine, tripropyl amine, mono methanol amine, mono ethanol amine, mono propanol amine, dimethanol amine, diethanol amine, dipropanol amine, trimethanol amine, triethanol amine and tripropanol amine.

Next is a description of the production method for the patch containing pridinol.

Uniformly mix (A) pridinol or its salt into the absorption stimulant. Next, mix (B) the water-soluble polymer and cross-linking reagent into the water and humectant for dispersal, add any additives

as needed and uniformly mix. Next, combine (A) and (B) into a uniform mixture. Using standard processes, spread on a support and then apply the separation film on top. For the support, an inflexible or flexible cloth, knit, non-woven cloth or non-woven paper can be used. Also, plastic films or separation films such as polyethylene, polypropylene or polyester can be selected for use as the separation film.

The procedure given above for the production process for combining each of the base ingredients along with the active ingredient and other ingredients is only one example.

In this manner, a moist compress patch containing pridinol in this invention is obtained.

With this composition, the patch containing pridinol in this invention has the following excellent properties.

① Simple use as a percutaneous absorbent without the adverse effects of existing products.

② Extremely safe as a patch for the skin without irritation. /8

③ Excellent adhesion due to the use of an extremely tacky base that reduces peeling and gives uniform application of medication.

④ With a composition that doesn't change during the time attached, long-term adhesion and sustained medication is conducted.

⑤ By using an absorption stimulant, there is improved absorption of the medication into the skin and the expected medicinal effect is obtained.

⑥ By using a dissolving type absorption stimulant, the active ingredients are uniformly dispersed in the base. This improves the

release action from the base and dramatically improves the absorption of the medication into the skin. The medicinal efficacy is enhanced, and the treatment effect is excellent.

Brief Description of the Diagrams

Figure 1 is a graph showing skin transmission testing performed on hairless mice. In the diagram, □ refers to embodiment example 19, Δ refers to embodiment example 20, O refers to embodiment example 21, * is embodiment example 22, ■ refers to comparative example 1 and ● refers to comparative example 2.

Figure 2 is a graph showing percutaneous administration testing performed on rabbits. In the diagram, □ refers to embodiment example 19 and ● refers to comparative example 3.

Optimal Conditions for Executing this Invention

Next embodiment examples, comparative examples and test examples are shown for the formulation of the patch in this invention but this invention is not limited to the following formulations.

Embodiment Example 1

54.4 parts of distilled water, 3 parts of gelatin, 2 parts of poly vinyl alcohol and 3 parts of kaolin were placed in a mixer and dissolved at about 50°C to obtain a uniform dispersion. Next, 30 parts of prepared glycerin, 3 parts of sodium poly acrylate, 3 parts of methyl vinyl ether maleic anhydride copolymer and 0.05 parts of ethylene glycol diglycyl ether were added to the dispersion and mixed. This was combined with 0.5 parts of methyl acid pridinol and 1 part of benzyl alcohol as the dissolving type absorption stimulant until a uniform dispersion was obtained. Using a spreader, this dispersion

was applied to non-woven material at 500g/m², covered with a polypropylene film and then cut into specific sizes.

/9

Embodiment Example 2

46.7 parts of distilled water, 3 parts of agar, 2 parts of poly vinyl alcohol and 2 parts of titanium oxide were placed in a mixer and dissolved at about 50°C to obtain a uniform dispersion. Next, 26 parts of prepared glycerin, 15 parts of sorbitol, 3.2 parts of sodium polyacrylate, 2.5 parts of polyacrylate and 0.03 parts of polyglycerol poly glycol diglycyl ether were added to the dispersion and mixed. This was combined with 0.5 parts of methyl acid pridinol and 1 part of chlotamitone as the dissolving type absorption stimulant until a uniform dispersion was obtained. Using a spreader, this dispersion was applied to non-woven material at 500g/m², covered with a polypropylene film and then cut into specific sizes.

Embodiment Example 3

34.4 parts of distilled water, 3 parts of gelatin, 2 parts of poly vinyl pyrrolidone and 3 parts of zinc oxide were placed in a mixer and dissolved at about 50°C to obtain a uniform dispersion. Next, 50 parts of prepared polyethylene glycol, 3 parts of sodium polyacrylate, 3 parts of polyacrylate and 0.08 parts of polyethylene glycol diglycyl ether were added to the dispersion and mixed. This was combined with 0.5 parts of methyl acid pridinol and 1 part of propylene glycol as the dissolving type absorption stimulant until a uniform dispersion was obtained. Using a spreader, this dispersion was applied to non-woven material at 500g/m², covered with a polypropylene film and then cut into specific sizes.

Embodiment Example 4

45.6 parts of distilled water, 0.5 parts of agar, 2 parts of sodium carboxy methyl cellulose and 2 parts of magnesium silicate were placed in a mixer and dissolved at about 50°C to obtain a uniform dispersion. Next, 43 parts of prepared glycerin, 2.8 parts of sodium polyacrylate, 2.5 parts of methyl vinyl ether maleic anhydride copolymer and 0.01 parts of polypropylene glycol diglycyl ether were added to the dispersion and mixed. This was combined with 0.5 parts of methyl acid pridinol and 1 part of dipropylene glycol as the dissolving type absorption stimulant until a uniform dispersion was /10 obtained. Using a spreader, this dispersion was applied to non-woven material at 500g/m², covered with a polypropylene film and then cut into specific sizes.

Embodiment Examples 5-18

Patches were produced based on the method used for embodiment examples 1-4. The ingredients are shown in Table 1 and Table 2. In the diagrams, the numerical values indicate parts by weight.

Table 1

/11

Embodiment Example	5	6	7	8	9	10	11
Base/Active Ingredient							
pridinol	0.1	0.2	0.3	0.5	0.5	1	2
Methyl acid pridinol							
gelatin	1	3	2				
agar					0.3	1	0.5
Poly vinyl alcohol	2.5	2.5	3	3.5	2.5	2	2
Sodium Polyacrylate	8	2.5	4	6	3	3	5
Poly vinyl pyrrolidone		1				1	
Sodium carboxy methyl cellulose	1						
Carboxy vinyl polymer			2				
Methyl vinyl ether maleic anhydride copolymer						1	
Poly acrylate		3	2.5		3	5	1
Glycerin	50	55	25		30	60	
Polyethylene glycol			25	40			30
Sorbitol					10		15
Water	36.8	32.2	35.1	47.8	46.7	20.5	58.5
Benzyl alcohol	0.5						3
Chlotamitone		0.5		1			
Propylene glycol			1	1			
Dipropylene glycol					3	5	
Polyglycero polyglycyl ether	0.05		0.02	0.2			0.03
Ethylene glycol diglycyl ether		0.1			1		
Polyethylene glycol diglycyl ether			0.06			0.5	

Table 2

/12

Embodiment Example	12	13	14	15	16	17	18
Base/Active Ingredient							
pridinol							
Methyl acid pridinol	0.1	0.2	0.3	0.5	0.5	1	2
gelatin	2			2		3	1
agar	0.2	1			3		0.5
Poly vinyl alcohol			4	3	2	1	2.5
Sodium Polyacrylate	4	3.5	5	2	6	3	3
Poly vinyl pyrrolidone		2				1	
Sodium carboxy methyl cellulose				1			1
Carboxy vinyl polymer		1					
Methyl vinyl ether maleic anhydride copolymer	1						
Polyacrylate	1	2.5	1	4		2	3
Glycerin	40	25	25		60	30	50
Polyethylene glycol			25	40			
Sorbitol	10	10					
Water	41.1	52.7	38.6	45.3	25.4	54.8	34.0
Benzyl alcohol	05					2	
Chlotamitone				1			2
Propylene glycol			0.5		3	2	
Dipropylene glycol		2	0.5	1			
Polyglycero polyglycyl ether	0.05			0.2		0.1	
Ethylene glycol diglycyl ether		0.1			0.02		1
Polyethylene glycol diglycyl ether			0.08			0.1	

Embodiment Example 19

/13

35 parts of distilled water, 1 part of gelatin, 6 parts of poly vinyl alcohol and 3 parts of zinc oxide were placed in a mixer and dissolved at about 50°C to obtain a uniform dispersion. Next, 49.5 parts of prepared glycerin, 3 parts of sodium polyacrylate, 1 part of polyacrylate and 0.03 parts of polyethylene glycol diglycyl ether were added to the dispersion and mixed. This was combined with 0.5 parts of methyl acid pridinol and 1 part of propylene glycol as the dissolving type absorption stimulant until a uniform dispersion was obtained. Using a spreader, this dispersion was applied to non-woven material at 500g/m², covered with a polypropylene film and then cut into specific sizes.

Embodiment Example 20

40 parts of distilled water, 3 parts of poly vinyl alcohol and 3 parts of titanium oxide were placed in a mixer and dissolved at about 50°C to obtain a uniform dispersion. Next, 45.5 parts of prepared glycerin, 6 parts of sodium polyacrylate, 1 part of polyacrylate and 0.05 parts of polyglycerol polyglycyl ether were added to the dispersion and mixed. This was combined with 0.5 parts of methyl acid pridinol and 1 part of chlotamitone as the dissolving type absorption stimulant until a uniform dispersion was obtained. Using a spreader, this dispersion was applied to non-woven material at 500g/m², covered with a polypropylene film and then cut into specific sizes.

Embodiment Example 21

30 parts of distilled water, 2 parts of sodium carboxy methyl cellulose and 1 part of poly vinyl alcohol were placed in a mixer and dissolved at about 50°C to obtain a uniform dispersion. Next, 59.5

parts of prepared glycerin, 4 parts of sodium polyacrylate, 2 parts of polyacrylate and 0.01 parts of poly glycerol polyglycyl ether were added to the dispersion and mixed. This was combined with 0.5 parts of methyl acid pridinol and 1 part of benzyl alcohol as the dissolving type absorption stimulant until a uniform dispersion was obtained. Using a spreader, this dispersion was applied to non-woven material at 500g/m², covered with a polypropylene film and then cut into specific sizes.

Embodiment Example 22

/14

45 parts of distilled water and 4 parts of poly vinyl alcohol were placed in a mixer and dissolved at about 50°C to obtain a uniform dispersion. Next, 41 parts of prepared glycerin, 4 parts of sodium polyacrylate, 4 parts of polyacrylate and 0.05 parts of propylene glycol diglycyl ether were added to the dispersion and mixed. This was combined with 0.5 parts of methyl acid pridinol and 1 part of dipropylene glycol as the dissolving type absorption stimulant until a uniform dispersion was obtained. Using a spreader, this dispersion was applied to non-woven material at 500g/m², covered with a polypropylene film and then cut into specific sizes.

Comparative Example 1

54.4 parts of distilled water, 4 parts of gelatin, 2 parts of poly vinyl alcohol and 3 parts kaolin were placed in a mixer and dissolved at about 50°C to obtain a uniform dispersion. Next, 30 parts of prepared glycerin, 3 parts of sodium polyacrylate, 3 parts of polyacrylate and 0.05 parts of ethylene glycol diglycyl ether were added to the dispersion and mixed. This was combined with 0.5 parts of methyl acid pridinol until a uniform dispersion was obtained. Using a

spreader, this dispersion was applied to non-woven material at 500g/m², covered with a polypropylene film and then cut into specific sizes.

Comparative Example 2

55.95 parts of distilled water, 0.9 parts of gelatin and 0.5 parts of methyl acid pridinol were mixed together. This was combined with 30 parts glycerin, 2 parts of light maleic anhydride, 5 parts of sodium polyacrylate, 1 part of carboxy vinyl polymer, 1 part of cellulose sodium glycolate, 0.07 parts of aluminum hydroxide, 0.3 parts of polyoxyethylene cured castor oil, 0.3 parts of sorbitan fatty acid ester and 1 part of peppermint oil until a uniform dispersion was obtained. Using a spreader, this dispersion was applied to non-woven material at 500g/m², covered with a polypropylene film and then cut into specific sizes.

Comparative Example 3

5mg/ml of a methyl acid pridinol solution was produced and orally administered.

Test Example 1 Epidermal Transmission Tests on Hairless Mice /15

The keratin layer of skin separated from the hairless mice was designated the donor while the dermal layer was designated the receptor. Patches Ø1cm were applied to the keratin layer for embodiment examples 19-22 and comparative examples 1-2.

A buffered phosphate solution with a pH of 7.4 was used as the receptor fluid. Sampling was conducted on the receptor after 4, 8, 12 and 24 hours and the amount of medication transmitted was calculated using HPLC. These test results are shown in Fig. 1.

As shown in Figure 1, the patch applied in embodiment examples 19-22 had relatively higher rates of epidermal transmission when compared to comparative examples 1-2.

Test Example 2 Percutaneous Administration Tests on Rabbits

On the day prior to testing, the fur on the back of Japanese white domestic male rabbits was shaved using electric clippers and electric shavers. For embodiment example 19, a patch was cut to a size of 6x7cm (for 5.2mg/kg of methyl acid pridinol) and applied to the shaved skin on the back. The period of application was 24 hours. Blood samples were taken at 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 and 32 hours after application. For oral administration, 5mg/kg was administered orally for comparative example 3 and blood samples were taken at 10, 20, 30, 60 and 120 minutes after administration. The extracted blood samples were subject to specific handling and the unaltered body concentration was measured using GC-MS. The results are shown in Fig. 2.

As shown in Figure 2, the patch applied in embodiment example 19 had nearly identical blood concentrations as the oral administration from comparative example 3 and the sustainability in blood concentration was longer. Also, the patch in embodiment example 19 showed a rapid reduction in blood concentration after removal.

Industrial Applications

As described above, from a formulation standpoint, the patch in this invention has excellent adhesion to the skin and is safe to use, with reduced irritation to the skin. The tacky formulation has excellent long-term stability properties. From a medicinal efficacy standpoint, there is a dramatically improved release of the medication from the base and it demonstrates excellent properties for adequate

efficacy in the blood concentration on a long-term basis.

This invention has a medical formulation suitable for applications as a percutaneous muscle relaxant.

Claims

/16

1. A patch comprised of pridinol or its salts as the active ingredient in addition to base ingredients of a water-soluble polymer, a humectant, water, a cross-linking reagent comprised of a multifunctional epoxy compound and an absorption stimulant.

2. The patch as claimed in Claim 1 is comprised of base ingredients of 3-35% by weight of a water-soluble polymer, 20-70% by weight of a humectant, 10-70% by weight of water, 0.01-5% by weight of a cross-linking reagent comprised of a multifunctional epoxy compound and 0.1-10% by weight of an absorption stimulant relative to the total weight, in addition to 0.01-5% by weight of pridinol or its salts as the active ingredient.

3. The aforementioned water-soluble polymer in the patch as claimed in Claim 1 or 2 is comprised of a synthetic copolymer.

4. The aforementioned synthetic copolymer in the patch as claimed in Claim 3 is comprised of poly vinyl alcohol, poly acrylate or sodium poly acrylate.

5. The aforementioned humectant in the patch as claimed in Claim 1 or 2 is comprised of glycerin or polyethylene glycol.

6. The aforementioned multifunctional epoxy compound in the patch as claimed in Claim 1 or 2 is comprised of polyethylene glycol diglycyl ether, ethylene glycol diglycyl ether, glycerol diglycyl ether, glycerol triglycl ether, propylene glycol diglycyl ether or

poly glycerol poly glycyl ether.

7. The aforementioned absorption stimulant in the patch as claimed in Claim 1 or 2 is comprised of chlotamitone, pyrothiodecane, benzyl alcohol, propylene glycol or dipropylene glycol.

8. The aforementioned absorption stimulant in the patch as claimed in Claim 7 acts to dissolve the active ingredient.



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/445, 9/70	A1	(11) 国際公開番号 WO96/24352 (43) 国際公開日 1996年8月15日 (15.08.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00278 (22) 国際出願日 1996年2月8日 (08.02.96) (30) 優先権データ 特願平7/46466 1995年2月10日 (10.02.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 高田恭憲 (TAKADA, Yasunori) [JP/JP] 安達博敏 (ADACHI, Hirotochi) [JP/JP] 池浦康弘 (IKEURA, Yasuhiro) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga, (JP) (74) 代理人 弁理士 伊東辰雄, 外 (ITOH, Tatsuo et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目8番1号 虎ノ門電気ビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : PRIDINOL-CONTAINING PATCH (54) 発明の名称 ブリジノール含有貼付剤 (57) Abstract A patch containing an active ingredient comprising pridinol or its salt and a base ingredient comprising a water-soluble polymer, a humectant, water, a cross-linking agent comprising a polyfunctional epoxy compound, and a sorbafacient.		PTO 2003-3440 S.T.I.C. Translations Branch

水溶性高分子、湿潤剤、水、多官能性エポキシ化合物からなる架橋剤および吸収促進剤を含む基剤成分に薬効成分としてプリジノールまたはその塩を含有することを特徴とする貼付剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボーン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
CV	カボベルデ					VN	ベトナム

- 1 -

明 細 書

プリジノール含有貼付剤

技術分野

本発明は、経皮適用の筋弛緩剤を目的とした貼付剤に関するものであり、薬効成分として骨格筋弛緩剤であるプリジノールまたはその塩を含有した貼付剤に関するものである。

背景技術

本発明の有効成分（薬効成分）として使用される化合物は一般名称としてプリジノールと呼ばれているもので、その正式な化学名は1, 1-ジフェニル-3-ピペリジノ-1-プロパノールでありそのメシル酸塩が経口剤、筋肉注射剤、静脈注射剤として運動器疾患に伴う疼痛性けい縮疾患に使用されている。しかしながら、これらの剤型は例えば経口剤では薬剤の初回通過効果が大きく、吸収後の代謝が速いために一日3回投与の必要があり、また消化器系の副作用や飲み忘れ、過剰投与等の危険性がある。注射剤では投与時における苦痛やストレスが大きく、また個人での投与が困難である等の使用上の不便さや何らかの副作用を有していた。そこで、メシル酸プリジノールの経皮投与の試みがなされ、特開昭63-77825号公報においては、シネオール、水および薬剤を含んでなる外用医薬組成物に関して記載されているが、具体的な外用製剤処方に至っては何ら検討されておらず、またそれらを示唆する記載もない。また、特開平6-336434号公報においては、水溶性重合体、架橋剤、架橋促進剤、水、薬剤、可塑剤を必須成分とする経皮吸収剤に関する報告がなされている。

しかしながら、これまでの水分を含有する水性貼付剤に単に薬剤を含有させただけでは経皮吸収性、薬効発現性、薬効持続性において充分ではなく、また、生物学的利用率も低く、さらに筋弛緩剤のような全身性での効果を期待する薬剤の場合には長時間の付着性等において十分に満足できるものではなかった。

発明の開示

本発明は上記従来の課題を解決するもので経皮吸収型製剤とし皮膚への吸収性の向上、皮膚への安全性の改善、付着性が良好で十分な薬理効果を有する優れたプリジノール含有貼付剤を提供することを目的とする。

本発明等は、前述した課題を解決すべく鋭意研究した結果、特にプリジノールまたはその塩の経皮吸収性が著しく高まり、しかも特定された水を含有する水性基剤に吸収促進剤を配合し、さらに特定の基剤成分との配合処方により、種々の課題を解決し得ることを見出し本発明を完成させたものである。

この目的を達成するために本発明のプリジノール含有貼付剤は以下の構成を有している。

すなわち、本発明は、水溶性高分子、湿潤剤、水、多官能性エポキシ化合物からなる架橋剤および吸収促進剤を含む基剤成分に薬効成分としてプリジノールまたはその塩を含有することを特徴とする貼付剤にある。

本発明においては特定の基剤成分との配合、特に吸収促進剤および架橋剤を選択し、各種基剤との組合わせ、あるいは特定の配合にて処方された製剤処方とすることにより良好な貼付剤となすことができるものである。以下に本発明の貼付剤となすために用いる各種基剤について詳述する。

本発明でいう水溶性高分子としては、天然高分子、半合成高分子、あるいは合成高分子より選択されるもので、天然高分子としてはゼラチン、ヒアルロン酸またはその塩、コラーゲン、ザンサンガム、アカシアガム、グァーガム、カラギーナン、アルギン酸ナトリウム、寒天、アラビアガム、トラガントガム、カラヤガム、ペクチン、澱粉等が挙げられる。

半合成高分子としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、可溶性デンプン、カルボキシメチルデンプン、ジアルデヒドデンプン等が挙げられる。

合成高分子としてはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンビニルアセテート、ポリビニルメタクリレート、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸共重合体（カルボキシビニポリマー等）、ポリエチレンオキシド、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合

体、イソブチレン-無水マレイン酸共重合体、N-ビニルアセトアミド共重合体等が挙げられる。また、これらの水溶性高分子は公知の架橋剤または重合剤によって処理されたものももちろん含まれる。

これら水溶性高分子の中でも合成高分子が好ましく、特にポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウムが好ましく用いられる。

これらの水溶性高分子は処方に応じて1種または2種以上配合することができ、その配合量は貼付剤総量に対して3~35重量%、好ましくは5~30重量%、より好ましくは5~20重量%であり、これらの配合割合を維持することにより水分の保水性の向上および保持、あるいは安定性、また、粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬剤の基剤からの放出性、経皮吸収性、基剤におけるベタツキおよびダレ、剥離時の痛み、基剤の後残り等において大きく改善される。水溶性高分子の配合量がこの範囲より少ないと粘着性や凝集性、保型性等を低下させ、膏体の不均一化、作業性の低下を招く傾向にあり好ましくない。また、配合量がこの範囲を超えると製剤の粘着性や凝集性、保型性に欠けてくると共に、製造中に過度に粘性が増し、膏体の不均一化、作業性の低下および使用感の低下を招く傾向にあり好ましくない。

本発明で用いられる湿潤剤としては、グリセリン、ソルビトール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等より1種または2種以上配合することができるが、これらの中でもグリセリン、ポリエチレングリコールが好ましく用いられる。

湿潤剤の配合量は貼付剤総量に対して20~70重量%、好ましくは25~60重量%、より好ましくは30~60重量%であり、この割合で配合されることによって、粘着性、長時間の皮膚への付着性、凝集性、保型性、保水性、薬効の持続性等において大きく改善される。湿潤剤の配合量がこの範囲より少ないと粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬効の持続性等を低下させ、膏体の不均一化、作業性の低下を招く傾向にあり好ましくない。また、配合量がこの範囲を超えると凝集性、保水性、薬効の持続性等を低下させ、水溶性高分子の溶解性が低下し、膏体の不均一化、作業性の低下を招く傾向にあり好ましくない。

本発明で用いられる水の配合量は貼付剤総量に対して10～70重量%、好ましくは20～60重量%、より好ましくは25～55重量%の割合で配合され、この割合で配合されることによって粘着性、凝集性、保水性、保型性、製剤物性が改善され、冷却効果、薬効成分の基剤中よりの放出性および経皮吸収性が向上する。水の配合量がこの範囲より少ないと粘着性、保水性の低下、薬効成分の基剤中よりの放出性および経皮吸収性の低下を招く傾向にあり好ましくない。また、水の配合量がこの範囲を超えると凝集性、保型性等を低下させ、水溶性高分子の溶解性が低下し、膏体の不均一化、作業性の低下を招く傾向にあり好ましくない。

本発明で用いられる多官能性エポキシ化合物からなる架橋剤（以下、単に架橋剤という）としては、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセリンジグリシジルエーテル、グリセリントリグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル、ソルビトールポリグリシジルエーテル、ソルビタンポリグリシジルエーテル、トリメチロールプロパンポリグリシジルエーテル、レゾルシノールジグリシジルエーテル、ネオペンチルグリコールジグリシジルエーテル等の多官能性エポキシ化合物が挙げられ、これらの群より1種または2種以上選択して配合することができるが、その中でもポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセリンジグリシジルエーテル、グリセリントリグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテルが好ましく用いられる。

架橋剤の配合量は貼付剤総量に対して0.01～5重量%、好ましくは0.01～4重量%、より好ましくは0.02～3重量%であり、この割合で配合されることによって粘着性、凝集性、保型性、作業性等において大きく改善される。架橋剤の配合量がこの範囲より少ないと凝集性、保型性、物性の経時安定性等を低下させ、作業性の低下を招く傾向にあり好ましくない。また、架橋剤の配合量がこの範囲を超えると粘着性、凝集性、製造中の過渡の粘度増加、ゲル化による膏体の不均一化、作業性の低下、皮膚への安全性の低下を招く傾向にあり好

ましくない。

本発明で使用する吸収促進剤としては、薬効成分であるプリジノールまたはその塩を、皮膚よりの吸収効率を大きく改善しうるものが好ましく、また刺激性の低いものが好ましいものであるが、本発明においてはクロタミトン、 α -メントン、ユーカリ油、 α -メントール、 α -リモネン、ピロチオデカン、ジイソプロピルアジペート、ミリスチン酸イソプロピル、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール等が挙げられる。これらの吸収促進剤は薬効成分であるプリジノールまたはその塩に対し、特異的に作用し皮膚における薬剤吸収が顕著である。しかも、これらの吸収促進剤の中でもクロタミトン、ピロチオデカン、ベンジルアルコール、プロピレングリコールまたはジプロピレングリコールは薬効成分に対する溶解作用も同時に持ち合わせるため、薬効成分が基剤中に均一に分散され、しかも基剤中よりの放出性も向上し、しいては皮膚からの吸収性並びに薬効の点で大いに改善される要因をなすものである（以下、このような薬効成分溶解作用を有する吸収促進剤を溶解型吸収促進剤と略称する）。

吸収促進剤または溶解型吸収促進剤の配合量としては貼付剤総量に対して0.1～10重量%、好ましくは0.3～8重量%、より好ましくは0.5～6重量%が配合される。吸収促進剤の配合量がこれらの範囲より少ないと薬剤の経皮吸収性が低下し、十分な薬効が発現されず、薬効成分の分散性の低下を招く傾向にあり好ましくない。また、吸収促進剤の配合量がこれらの範囲を超えると粘着性、凝集性、保型性が低下し、作業性の低下、皮膚への安全性の低下を招く傾向にあり好ましくない。

薬効成分である骨格筋弛緩剤はプリジノールまたはその塩であり、塩としては医薬的に許容されるものであれば特に限定されるものではないが、例えばメシル酸塩、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩等が挙げられる。その配合量は貼付剤総量に対して0.01～5重量%、好ましくは0.05～3重量%、より好ましくは0.1～2重量%である。

本発明の貼付剤は、水溶性高分子、湿潤剤、水、架橋剤および吸収促進剤よりなる基剤成分に、薬効成分として筋弛緩剤であるプリジノールまたはその塩に加え、必要に応じ防腐剤、酸化防止剤、香料、界面活性剤、紫外線吸収剤、無機充

填剤およびpH調整剤が配合できる。

まず防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸、安息香酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸、ソルビン酸塩、デヒドロ酢酸塩、4-イソプロピル-3-メチルフェノール、2-イソプロピル-5-メチルフェノール、フェノール、ヒノキチオール、クレゾール、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、3, 4, 4'-トリクロロカルバニド、クロロブタノール、塩化ベンゼトニウム等が配合できる。

酸化防止剤としてはアスコルビン酸、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、ノルジヒドログアヤレチン酸、トコフェロール、酢酸トコフェロール等を配合することができる。

界面活性剤としてはジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、アルキルサルフェート塩、2-エチルヘキシルアルキル硫酸エステルナトリウム塩、ノルマルドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム等の陰イオン界面活性剤、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロライド、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド、ポリオキシエチレンドデシルモノメチルアンモニウムクロライド等の陽イオン界面活性剤、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレントリドデシルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンモノステアレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノパルミネート、ソルビタンセスキオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンオクタデシルアミン等の非イオン性界面活性剤が配合できる。

紫外線吸収剤としてはパラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エステル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、サリチル酸エステル、アントラニル酸メチル、ウンベリフェロン、エスクリン、ケイ皮酸ベンジル、シノキサート、グアイアズレン、ウロカニン酸、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、オクタベンゾン、ジオキシベンゾン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、スリソベンゾン、ベンゾレルシノール、オクチルジメチルパラア

ミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート等を配合できる。

無機充填剤としては水酸化アルミニウム、含水ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、カオリン、酸化チタン、タルク、酸化亜鉛、含水シリカ、炭酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイソウ土、無水ケイ酸、ベントナイト等を配合できる。

pH調整剤としては酢酸、蟻酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、安息香酸、グリコール酸、リンゴ酸、クエン酸、塩酸、硝酸、硫酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、メチルアミン、ジプロピルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、モノメタノールアミン、モノエタノールアミン、モノプロパノールアミン、ジメタノールアミン、ジエタノールアミン、ジプロパノールアミン、トリメタノールアミン、トリエタノールアミン、トリプロパノールアミン等が配合できる。

次に、本発明のプリジノール含有貼付剤の製造方法について説明する。

まず（A）プリジノールまたはその塩を吸収促進剤に混合し均一なものとする。次に（B）水溶性高分子、架橋剤を水と保湿剤に混合分散し、必要に応じ賦形剤およびその他の添加剤を加え均一な練合物とする。次いで（A）を（B）に加え混合、均一な練合物とする。この練合物を通常の方法で支持体上に展延した後、その上に剥離被覆物を貼り合わせる。支持体については非伸縮性または伸縮性の織布、編物、不織布、不織紙等を使用することができる。また、剥離被覆物はポリエチレン、ポリプロピレンあるいはポリエステル等のプラスチックフィルムおよび剥離紙から適宜選択できる。

なお、前記製造法における各基剤成分、薬効成分またはその他の成分を配合する順序は、その一例を述べたに過ぎない。

このようにして本発明の水性のシップ型のプリジノール含有貼付剤が得られる。

この構成によって、本発明のプリジノール含有貼付剤は以下の優れた特徴を有する。

① 経皮吸収型製剤とすることで使用上簡便となり、これまで有していた副作用を回避できる。

- ② 貼付剤とすることで皮膚に対する刺激が少なく安全性が高い。
- ③ 高粘着性基剤を使用しているため付着性が良く、剥がれることが少ないため均一な薬効を得ることができる。
- ④ 貼付時の経時変化が少ない組成であるため長時間の付着性と薬効の持続性を有している。
- ⑤ 吸収促進剤を使用することにより薬剤の皮膚からの吸収性が大いに改善され、期待される薬効が十分に発現される。
- ⑥ 溶解型吸収促進剤を使用することにより、薬効成分が基剤中に均一に分散され、基剤よりの放出性の向上、並びに薬剤の皮膚からの吸収性が著しく改善され、薬効が十分に高まり、治療効果に優れる。

図面の簡単な説明

図 1 はヘアレスマウスによる皮膚透過試験を示すグラフであり、同図において、□は実施例 19、△は実施例 20、○は実施例 21、*は実施例 22、■は比較例 1 および●は比較例 2 をそれぞれ示す。

図 2 はウサギによる経皮投与試験を示すグラフであり、同図において、□は実施例 19 および●は比較例 3 をそれぞれ示す。

発明を実施するための最良形態

次に、本発明の貼付剤の製剤化のための実施例、比較例および試験例を示すが、必ずしも下記の処方に限定されるものではない。

実施例 1

精製水 54.4 重量部、ゼラチン 3 重量部、ポリビニルアルコール 2 重量部、カオリン 3 重量部を混合機内に入れ、約 50℃にて溶解し均一な分散液を得た。次に、予め調製しておいたグリセリン 30 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 3 重量部、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体 3 重量部、エチレングリコールジグリシジルエーテル 0.05 重量部の分散液を加え攪拌混合した。これにメシル酸プリジノール 0.5 重量部と溶解型吸収促進剤であるベンジルアルコール 1 重量部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて

500 g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

実施例 2

精製水 46.7 重量部、寒天 1 重量部、ポリビニルアルコール 2 重量部、酸化チタン 2 重量部を混合機内に入れ、約 50℃にて溶解し均一な分散液を得た。次に、予め調製しておいたグリセリン 26 重量部、ソルビトール 15 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 3.2 重量部、ポリアクリル酸 2.5 重量部、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル 0.03 重量部の分散液を加え攪拌混合した。これにメシル酸プリジノール 0.5 重量部と溶解型吸収促進剤であるクロタミトン 1 重量部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて 500 g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

実施例 3

精製水 34.4 重量部、ゼラチン 3 重量部、ポリビニルピロリドン 2 重量部、酸化亜鉛 3 重量部を混合機内に入れ、約 50℃にて溶解し均一な分散液を得た。次に、予め調製しておいたポリエチレングリコール 50 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 3 重量部、ポリアクリル酸 3 重量部、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル 0.08 重量部の分散液を加え攪拌混合した。これにメシル酸プリジノール 0.5 重量部と溶解型吸収促進剤であるプロピレングリコール 1 重量部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて 500 g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

実施例 4

精製水 45.6 重量部、寒天 0.5 重量部、カルボキシメチルセルロースナトリウム 2 重量部、ケイ酸マグネシウム 2 重量部を混合機内に入れ、約 50℃にて溶解し均一な分散液を得た。次に、予め調製しておいたグリセリン 43 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 2.8 重量部、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体 2.5 重量部、プロピレングリコールジグリシジルエーテル 0.1 重量部の分散液を加え攪拌混合した。これにメシル酸プリジノール 0.5 重量部と

溶解型吸収促進剤であるジプロピレングリコール 1 重量部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて 500 g/m^2 になるように不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

実施例 5 ～ 18

実施例 1 ～ 4 の方法に準じて貼付剤の製造を行った。その配合処方を表 1 および表 2 に示す。なお、表中の配合数値は、すべて重量部基準である。

表 1

基剤・薬効成分 \ 実施例	5	6	7	8	9	10	11
ブリジノール	0.1	0.2	0.3	0.5	0.5	1	2
メシル酸ブリジノール							
ゼラチン	1	3	2				
寒天					0.3	1	0.5
ポリビニルアルコール	2.5	2.5	3	3.5	2.5	2	2
ポリアクリル酸ナトリウム	8	2.5	4	6	3	3	5
ポリビニルピロリドン		1				1	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1						
カルボキシビニルポリマー			2				
メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体						1	
ポリアクリル酸		3	2.5		3	5	1
グリセリン	50	55	25		30	60	
ポリエチレングリコール			25	40			30
ソルビトール					10		15
水	36.8	32.2	35.1	47.8	46.7	20.5	58.5
ベンジルアルコール	0.5						3
クロタミトン		0.5		1			
プロピレングリコール			1	1			
ジプロピレングリコール					3	5	
ポリグリセロールポリグリシジルエーテル	0.05		0.02	0.2			0.03
エチレングリコールジグリシジルエーテル		0.1			1		
ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル			0.06			0.5	

表 2

基剤・薬効成分 \ 実施例	12	13	14	15	16	17	18
ブリジノール							
メシル酸ブリジノール	0.1	0.2	0.3	0.5	0.5	1	2
ゼラチン	2			2		3	1
寒天	0.2	1			3		0.5
ポリビニルアルコール			4	3	2	1	2.5
ポリアクリル酸ナトリウム	4	3.5	5	2	6	3	3
ポリビニルピロリドン		2				1	
カルボキシメチルセルロースナトリウム				1			1
カルボキシビニルポリマー		1					
メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体	1						
ポリアクリル酸	1	2.5	1	4		2	3
グリセリン	40	25	25		60	30	50
ポリエチレングリコール			25	40			
ソルビトール	10	10					
水	41.1	52.7	38.6	45.3	25.4	54.8	34.0
ベンジルアルコール	0.5					2	
クロタミトン				1			2
プロピレングリコール			0.5		3	2	
ジプロピレングリコール		2	0.5	1			
グリセリンジグリシジルエーテル	0.05			0.2		0.1	
プロピレングリコールジグリシジルエーテル		0.1			0.02		1
グリセリントリグリシジルエーテル			0.08			0.1	

実施例 19

精製水 35 重量部、ゼラチン 1 重量部、ポリビニルアルコール 6 重量部、酸化亜鉛 3 重量部を混合機内に入れ、約 50℃にて溶解し均一な分散液を得た。次に、予め調製しておいたグリセリン 49.5 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 3 重量部、ポリアクリル酸 1 重量部、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル 0.03 重量部の分散液を加え攪拌混合する。これにメシル酸ブリジノール 0.5 重量部と溶解型吸収促進剤であるプロピレングリコール 1 重量部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて 500 g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

実施例 20

精製水 40 重量部、ポリビニルアルコール 3 重量部、酸化チタン 3 重量部を混合機内に入れ、約 50℃にて溶解し均一な分散液を得た。次に、予め調製しておいたグリセリン 45.5 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 6 重量部、ポリアクリル酸 1 重量部、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル 0.05 重量部の分散液を加え攪拌混合した。これにメシル酸ブリジノール 0.5 重量部と溶解型吸収促進剤であるクロタミトン 1 重量部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて 500 g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

実施例 21

精製水 30 重量部、カルボキシメチルセルロースナトリウム 2 重量部、ポリビニルアルコール 1 重量部を混合機内に入れ、約 50℃にて溶解し均一な分散液を得た。次に、予め調製しておいたグリセリン 59.5 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 4 重量部、ポリアクリル酸 2 重量部、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル 0.01 重量部の分散液を加え攪拌混合した。これにメシル酸ブリジノール 0.5 重量部と溶解型吸収促進剤であるベンジルアルコール 1 重量部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて 500 g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

実施例 2 2

精製水 45 重量部、ポリビニルアルコール 4 重量部を混合機内に入れ、約 50℃にて溶解し均一な分散液を得た。次に、予め調製しておいたグリセリン 41 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 4 重量部、ポリアクリル酸 4 重量部、プロピレングリコールジグリシジルエーテル 0.05 重量部の分散液を加え攪拌混合した。これにメシル酸プリジノール 0.5 重量部と溶解型吸収促進剤であるジプロピレングリコール 1 重量部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて 500 g/m²になるように不織布に塗布し、その後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

比較例 1

精製水 54.4 重量部、ゼラチン 3 重量部、ポリビニルアルコール 2 重量部、カオリン 3 重量部を混合機内に入れ、約 50℃にて溶解し均一な分散液を得た。次に、予め調製しておいたグリセリン 30 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 3 重量部、ポリアクリル酸 3 重量部、エチレングリコールジグリシジルエーテル 0.05 重量部の分散液を加え攪拌混合した。これにメシル酸プリジノール 0.5 重量部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて 500 g/m²になるように不織布に塗布し、その後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

比較例 2

精製水 55.95 重量部に酒石酸 0.9 重量部、メシル酸プリジノール 0.5 重量部を加え溶解した。これにグリセリン 30 重量部、軽質無水ケイ酸 2 重量部、ポリアクリル酸ナトリウム 5 重量部、カルボキシビニルポリマー 1 重量部、繊維素グリコール酸ナトリウム 1 重量部、水酸化アルミニウム 0.07 重量部、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.3 重量部、ソルビタン脂肪酸エステル 0.3 重量部、ハッカ油 1 重量部を加え混合攪拌し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて 500 g/m²になるように不織布に塗布し、その後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

比較例 3

5 mg/ml のメシル酸プリジノール水溶液を調製し経口投与液とした。

試験例 1 ヘアレスマウスによる皮膚透過試験

ヘアレスマウスの剥離した皮膚を角質層側がドナー相に、真皮側がレセプター相になるように装着し、 $\phi 1\text{ cm}$ に打ち抜いた実施例 19～22 および比較例 1～2 の各貼付剤を角質層側に貼付した。

レセプター相には pH 7.4 のリン酸緩衝液をレセプター液として入れた。4、8、12、24 時間後にレセプター液をサンプリングし、薬剤透過量を HPLC で定量した。その試験結果を図 1 に示す。

図 1 に示されるように、実施例 19～22 の貼付剤は比較例 1～2 の貼付剤に比べ高い皮膚透過量を示した。

試験例 2 ウサギによる経皮投与試験

日本白色種雄性家兎（体重 2～2.5 kg）の背部被毛を試験前日に電気バリカンと電気カミソリで除毛した。実施例 19 の貼付剤を $6 \times 7\text{ cm}$ （メシル酸ブrijノールとして 5.2 mg/kg ）のサイズに裁断し除毛した背部皮膚に貼付した。貼付時間は 24 時間とし、貼付後 0.5、1、2、4、6、8、12、24、32 時間に血液を採取した。経口投与は比較例 3 の経口投与液を 5 mg/kg になるように投与し、投与後 10、20、30、60、120 分に血液を採取した。採取した血液は所定の処理をした後、GC-MS を用いて未変化体濃度を測定した。その結果を図 2 に示す。

図 2 に示されるように、実施例 19 の貼付剤は比較例 3 の経口投与液と比べほぼ同等の血中濃度を示し、血中濃度の持続性ははるかに長いものであった。また、実施例 19 の貼付剤は剥離後において速やかな血中濃度の減少が見られた。

産業上の利用性

以上のように本発明の貼付剤は、製剤物性の面では、皮膚への付着性が良く、皮膚に対する刺激性が少なく安全であり、粘着剤の長期安定性等の優れた特徴を有し、薬効面では、基剤からの薬剤放出性が著しく改善され、十分な有効血中濃度を長時間にわたって示す等の優れた特徴を有している。

従って、本発明は経皮適用の筋弛緩剤として有用な医薬製剤を提供することができるものである。

請求の範囲

1. 水溶性高分子、湿潤剤、水、多官能性エポキシ化合物からなる架橋剤および吸収促進剤を含む基剤成分に薬効成分としてプリジノールまたはその塩を含有することを特徴とする貼付剤。

2. 総量に対して水溶性高分子3～35重量%、湿潤剤20～70重量%、水10～70重量%、多官能性エポキシ化合物からなる架橋剤0.01～5重量%および吸収促進剤0.1～10重量%を含む基剤成分に、薬効成分としてプリジノールまたはその塩を0.01～5重量%を含有することを特徴とする請求項1に記載の貼付剤。

3. 前記水溶性高分子が合成高分子である請求項1または2に記載の貼付剤。

4. 前記合成高分子がポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウムから選択される請求項3に記載の貼付剤。

5. 前記湿潤剤がグリセリン、ポリエチレングリコールから選択される請求項1または2に記載の貼付剤。

6. 前記多官能性エポキシ化合物がポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセリンジグリシジルエーテル、グリセリントリグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテルから選択される請求項1または2に記載の貼付剤。

7. 前記吸収促進剤がクロタミトン、ピロチオデカン、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコールから選択される請求項1または2に記載の貼付剤。

8. 前記吸収促進剤が薬効成分溶解作用を有する請求項7に記載の貼付剤。

1/1

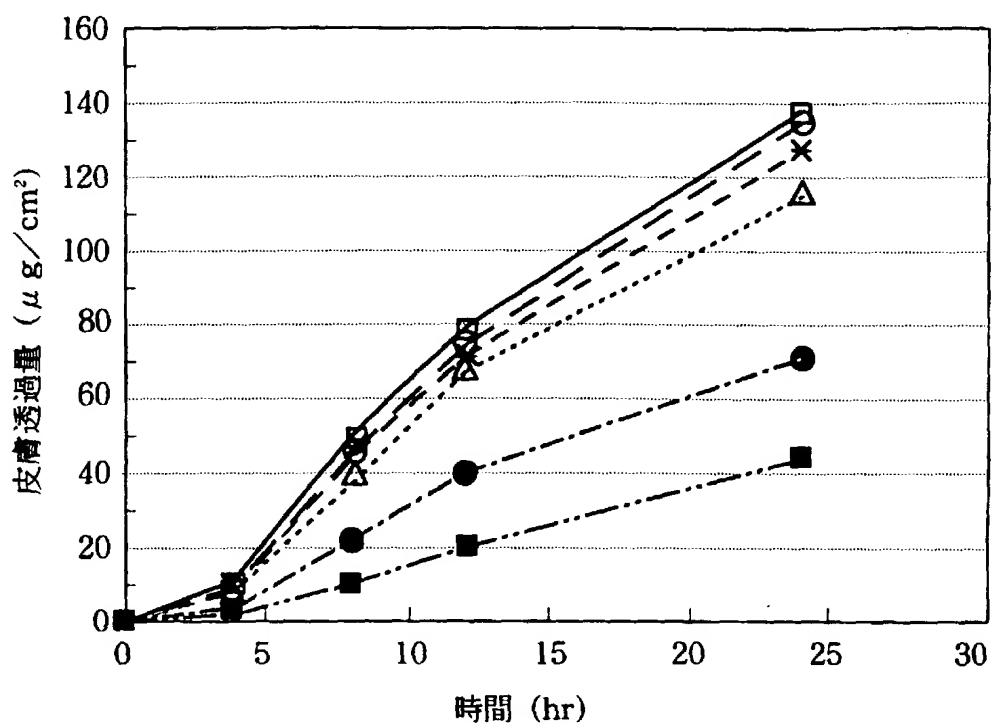


FIG. 1

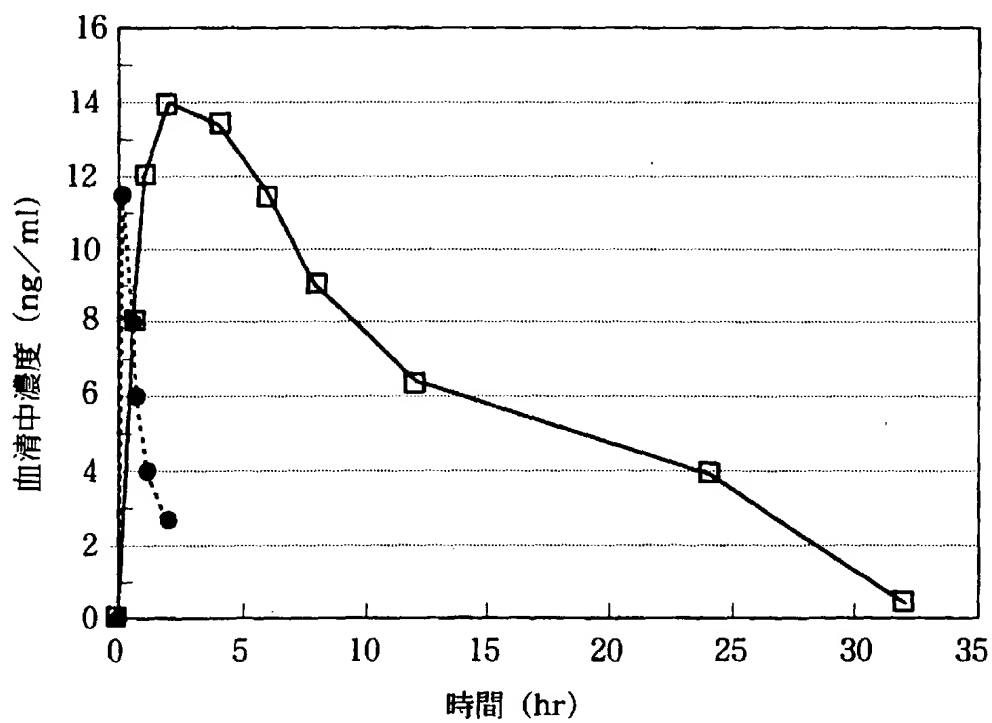


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/445, A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/445, A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 6-336434, A (Saitama Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), December 6, 1994 (06. 12. 94), Claim (Family: none)	1 - 8
Y	JP, 57-134415, A (Nitto Denko Corp.), August 19, 1982 (19. 08. 82), Claim & US, 4467901, A	1 - 8
Y	JP, 57-21317, A (Nitto Denko Corp.), February 4, 1982 (04. 02. 82), Claim (Family: none)	1 - 8
Y	JP, 57-24307, A (Nitto Denko Corp.), February 8, 1982 (08. 02. 82), Claim, line 20, upper left column to line 16, lower left column, page 2 (Family: none)	1 - 8
Y	JP, 57-, A (Nitto Denko Corp.), August 19, 1982 (19. 08. 82), Claim (Family: none)	1 - 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 4, 1996 (04. 04. 96)

Date of mailing of the international search report

April 16, 1996 (16. 04. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁶ A61K31/445, A61K9/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁶ A61K31/445, A61K9/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 6-336434, A(埼玉第一製薬株式会社, 第一製薬株式会社), 6. 12月. 1994(06. 12. 94), クレーム, (ファミリーなし)	1-8
Y	JP, 57-134415, A(日東電気工業株式会社), 19. 8月. 1982(19. 08. 82), クレーム, & US, 4467901, A	1-8
Y	JP, 57-21317, A(日東電気工業株式会社), 4. 2月. 1982(04. 02. 82), クレーム, (ファミリーなし)	1-8
Y	JP, 57-24307, A(日東電気工業株式会社), 8. 2月. 1982(08. 02. 82), クレーム, 及び第2頁左上欄第20行-左下欄第16行, (ファミリーなし)	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 04. 96

国際調査報告の発送日

16.04.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松浦 新司

印

4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 57 -, A (日東電気工業株式会社), 19. 8月. 1982 (19. 08. 82), クレーム, (ファミリーなし)	1 - 8